

Protocolo de Seguimiento Ginecológico para los Pacientes que reciben Tratamiento con Tamoxifeno.

Hospital Universitario Central de Asturias










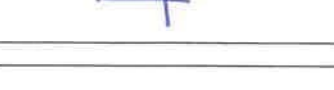
REGISTRO DE EDICIÓN DEL DOCUMENTO		
EDITADO	EDITADO	EDITADO
Puertas, Carmen, FEA de Ginecología y Obstetricia  Izquierdo, Marta, FEA de Oncología Médica  Marzo 2022	Palacio Vázquez, Isabel, Jefa de Sección de Oncología Médica  Fernández Pérez Yolanda Jefa de Sección de Oncología Médica  Rodríguez, María José, FEA de Ginecología y Obstetricia  Fernández Plaza, Catalina, FEA de Ginecología y Obstetricia 	Adánez, José, Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia  Esteban, Emilio, Jefe de Servicio de Oncología Médica   
REGISTRO DE EDICIÓN DEL DOCUMENTO		

Tabla de contenido

Tabla de contenido	2
1. Introducción	3
2. Riesgo de Malignidad	3
3. Duración del Tratamiento	5
4. Riesgo después de la interrupción del Tamoxifeno	5
5. Factores de Riesgo de CE asociados a Tamoxifeno	6
6. Vigilancia endometrial en la terapia con Tamoxifeno	6
7. Cribado en pacientes con cáncer de mama	7
8. Hallazgos incidentales en la ecografía pélvica	8
9. Prevención del cáncer de endometrio	9
10. Recomendaciones	9
11. Bibliografía	14

1. Introducción

El Tamoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) que se utiliza para tratar el cáncer de mama hormonodependiente y como quimioprevención para reducir la incidencia de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo.

Mientras que el tamoxifeno tiene un efecto antiestrogénico en la mama, puede actuar como un agonista estrogénico débil en el endometrio. El tamoxifeno se asocia con un mayor riesgo de patología uterina, incluidos pólipos endometriales, carcinoma e hiperplasia endometrial, sarcoma uterino y carcinosarcoma uterino.

Por tanto, un efecto secundario importante del tamoxifeno es que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (CE). Esto sucede generalmente después de un largo plazo (> 2 años), especialmente en mujeres posmenopáusicas con patologías preexistentes en el útero.

2. Riesgo de Malignidad

El tamoxifeno aumenta el riesgo de CE en pacientes posmenopáusicas. Este riesgo aumenta con el aumento de la duración de la terapia y persiste durante dos años después de suspender el tratamiento con tamoxifeno. No se ha establecido un aumento del riesgo en pacientes premenopáusicas.

La mayoría de los estudios han encontrado que la tasa de CE en pacientes posmenopáusicas que reciben tamoxifeno es dos o tres veces mayor que la de la población general. La tasa de CE a los cinco años de terapia con tamoxifeno es de aproximadamente 0.3% en pacientes posmenopáusicas y 0.1% en pacientes premenopáusicas.

Pacientes posmenopáusicas frente a pacientes premenopáusicas:

El aumento del riesgo de CE con el uso de tamoxifeno en pacientes posmenopáusicas está bien establecido según los datos de ensayos aleatorizados.

En pacientes premenopáusicas, no se ha demostrado un mayor riesgo de CE. La mejor evidencia con respecto a este tema proviene de ensayos aleatorizados de tamoxifeno para la prevención del cáncer de mama. Estos estudios fueron amplios; sin embargo, hubo pocos eventos de CE en pacientes

premenopáusicas y presentaron un poder estadístico inadecuado para detectar una diferencia en este resultado. Otros estudios que se centran en la respuesta del endometrio premenopáusico al tamoxifeno son limitados y contienen un número relativamente pequeño de participantes. Por lo tanto, el riesgo absoluto de CE en pacientes premenopáusicas que reciben tamoxifeno parece ser bajo, pero sigue siendo incierto si el riesgo es mayor que en la población general.

Los datos sobre el riesgo de CE debido al tamoxifeno incluyen el ensayo NSABP P-1, un ensayo aleatorizado de prevención del cáncer de mama en 13.388 participantes. El ensayo informó resultados a los cinco años (se administró tamoxifeno 20 mg / día durante cinco años) y a los siete años. Un subanálisis basado en la edad en el momento del ingreso al estudio encontró los siguientes riesgos de CE en pacientes que recibieron Tamoxifeno en comparación con placebo:


- A los cinco años:
 - <50 años (1,32 versus 1,09 por 1000 mujeres; riesgo relativo [RR] 1,21; IC del 95%: 0,41-3,60)
 - ≥50 años (3,05 versus 0,76 por 1000 mujeres; RR 4,01, IC del 95%: 1,70-10,90)
- El riesgo en las mayores de 50 años persistió y pareció aumentar a los siete años (el tamoxifeno se suspendió a los cinco años en este ensayo):
 - <50 años (RR 1,42; IC del 95%: 0,55 a 3,81)
 - ≥50 años (RR 5,33; IC del 95%: 2,47-13,17)

Respecto a las pacientes premenopáusicas, el estudio no mostró suficiente poder estadístico para mostrar un efecto.

Un metanálisis posterior que combinó datos de NSABP P-1 con otro aleatorizado de tamoxifeno para la prevención del cáncer de mama, el International Breast Cancer Intervention Study-1 (IBIS-1; n = 7154), encontró los siguientes riesgos de CE en pacientes con Tamoxifeno en comparación con placebo a los cinco años:

- <50 años (RR 1,19; IC del 95%: 0,53-2,65)
- ≥ 50 años (RR 3,32; IC del 95%: 1,95 a 5,67)

El ensayo STAR asignó aleatoriamente a pacientes posmenopáusicas (n = 9456) a la prevención del cáncer de mama con tamoxifeno (20 mg / día durante cinco años) o raloxifeno. En el grupo de

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>		<p>Protocolo de Seguimiento Ginecológico para los Pacientes que reciben Tratamiento con Tamoxifeno.</p>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>
Ed: 01	Fecha: marzo de 2022	PT-O6.3-GIN-01	Página 1 de 13

tamoxifeno, la tasa media anual de cáncer de útero fue de 2,25 por 1000 mujeres.

La hiperplasia oculta y el CE parecen ser extremadamente raros en pacientes premenopáusicas asintomáticas; sin embargo, el escaso número de pacientes incluidas en los estudios publicados limitan la predicción definitiva del riesgo.

3. Duración del Tratamiento

El riesgo de CE aumenta con el aumento de la duración del tratamiento con tamoxifeno. Este es un tema clínico importante, particularmente porque extender el tratamiento con tamoxifeno de 5 a 10 años se ha convertido en una opción en la terapia del cáncer de mama, dado que el tratamiento más prolongado se ha asociado con una reducción en el riesgo de recurrencia y en la mortalidad por cáncer de mama. En estos estudios, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio persistió al mismo ritmo durante el período de tiempo de administración del tamoxifeno.

- En el ensayo ATLAS (n = 12.894), el riesgo de CE fue significativamente mayor a los 10 años en comparación con los 5 años (RR 1,74; IC del 95%: 1,30-2,34). El riesgo acumulado absoluto de CE durante los años 5 a 14 del estudio fue del 3,1% en comparación con el 1,6% en aquellos que dejaron de tomar Tamoxifeno después de 5 años.
- En el estudio aTTom (n= 6.953), la duración más prolongada del tamoxifeno aumentó el riesgo de cáncer de endometrio, con 102 frente a 45 casos de cáncer de endometrio en los grupos de tratamiento de 10 y 5 años respectivamente (RR 2,20, p <0,0001), y se objetivaron más muertes por cáncer de endometrio (1,1% y 0,6% respectivamente, p = 0,02).

4. Riesgo después de la interrupción del Tamoxifeno

Los datos son limitados con respecto al riesgo de CE después de la interrupción del tratamiento con tamoxifeno. Tanto los datos clínicos como los moleculares sugieren que el riesgo de CE disminuye y es similar a las pacientes que no han sido tratadas con tamoxifeno, aproximadamente dos años después de suspender el tratamiento.

5. Factores de Riesgo de CE asociados a Tamoxifeno

El riesgo de CE asociado al tamoxifeno no se ha correlacionado con la dosis diaria del fármaco, sino con la duración del uso y la dosis acumulada.


El riesgo de CE es mayor en posmenopáusicas y pacientes mayores que en las mujeres premenopáusicas y más jóvenes y aumenta con el peso corporal. Los pacientes con cáncer de mama (independientemente del estado del receptor hormonal) tienen un riesgo significativamente mayor de CE secundario, incluso si no reciben tamoxifeno. La edad y la masa corporal más alta parecen ser factores de riesgo compartidos para CE con la población general, así como con las supervivientes de cáncer de mama. Independientemente del uso de tamoxifeno, las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama tienen una prevalencia del 20% de trastornos proliferativos del endometrio, que incluyen hiperplasia, pólipos, hiperplasia atípica (2%), e incluso CE (0,6%), de acuerdo con la evaluación del endometrio antes del tratamiento con tamoxifeno adyuvante.

Por lo tanto, el mayor riesgo de CE asociado al tamoxifeno se encuentra en mujeres posmenopáusicas con mayor masa corporal y patología endometrial antes del tratamiento con tamoxifeno, mientras que el riesgo en mujeres premenopáusicas es muy bajo.

6. Vigilancia endometrial en la terapia con Tamoxifeno

El grosor del endometrio evaluado por ecografía transvaginal (TVUS) se ha utilizado durante muchos años para la detección temprana de la hiperplasia endometrial atípica y del CE durante el tratamiento con tamoxifeno. Una revisión sistemática reciente de cuatro ensayos con 926 pacientes encontró que, para detectar un caso de CE en mujeres con tamoxifeno adyuvante, se precisaba realizar 332 exámenes TVUS y 56 biopsias endometriales. Todas las pacientes con malignidad endometrial presentaron sangrado vaginal y eran posmenopáusicas. El tamoxifeno aumenta el grosor del endometrio debido a la hipertrofia glandular subendometrial, y esto puede ocurrir en ausencia de cualquier característica atípica.

Estudios sobre la vigilancia rutinaria de las usuarias de tamoxifeno (5 años) no han mostrado ningún beneficio sino, más bien, un aumento de los efectos adversos secundarios (complicaciones de la cirugía, ansiedad innecesaria, tratamiento excesivo del endometrio

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>		<p>Protocolo de Seguimiento Ginecológico para los Pacientes que reciben Tratamiento con Tamoxifeno.</p>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>
Ed: 01	Fecha: marzo de 2022	PT-O6.3-GIN-01	Página I de 13

asintomático por cambios en TVUS y reducción de la adherencia al tamoxifeno). Esto se refleja en la mayoría de las pautas sobre el diagnóstico y el tratamiento del CE, que no recomiendan TVUS de rutina para pacientes asintomáticas que toman tamoxifeno. Estas pacientes deben recibir asesoramiento sobre el riesgo de CE asociado al tamoxifeno y la falta de beneficio y los riesgos de la vigilancia de rutina. Se les debe advertir que informen de cualquier síntoma ginecológico anormal (sangrado o flujo vaginal) inmediatamente, para permitir una pronta evaluación por TVUS, biopsia o histeroscopia.

Es importante la detección de patologías endometriales antes del inicio del tratamiento con tamoxifeno. Así, las mujeres pueden estratificarse en dos grupos de riesgo en función de si tienen lesiones inicialmente en el endometrio. Las mujeres con lesiones iniciales tienen mayor riesgo de desarrollar cánceres de endometrio en tratamiento con tamoxifeno.

7. Cribado en pacientes con cáncer de mama

Muchos médicos continúan cuestionando el cribado general. Según algunos, el cribado puede hacer más daño que beneficio en términos de intervenciones innecesarias, complicaciones posteriores, mayor costo y ninguna ventaja para la paciente. Esta noción está respaldada por la enorme discrepancia entre las altas tasas de asintomáticas con lesiones endometriales y la frecuencia bastante baja de cánceres de endometrio en pacientes sintomáticas; y, por el hecho que, aunque la detección agresiva probablemente conduzca a un diagnóstico precoz, hasta la fecha, no hay evidencia de que esto confiera una ventaja en supervivencia. Otros investigadores creen que el valor del cribado de rutina debe ser determinado por estudios prospectivos que se encuentran en curso.

De hecho, desde una perspectiva histopatológica y de comportamiento biológico, los cánceres de endometrio con tamoxifeno no son diferentes de los que desarrollan en mujeres que no lo usan. Dado que los cánceres de endometrio asociados al tamoxifeno parecen tener un estadio, grado e histología similares a los cánceres del endometrio que ocurren en la población general, su pronóstico es generalmente bueno y la detección temprana probablemente no mejorará significativamente el resultado.

Por tanto, se puede concluir que en pacientes con cáncer de mama que reciben tamoxifeno, el seguimiento endometrial no es rentable. De manera similar, la biopsia endometrial de rutina en

pacientes asintomáticas que reciben tamoxifeno tampoco es beneficiosa. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO) recomiendan no realizar pruebas de detección de CE en pacientes asintomáticas a tratamiento con tamoxifeno.

Se ha propuesto la detección de patología uterina antes del inicio de la terapia con tamoxifeno en pacientes posmenopáusicas. Algunos datos sugieren que hasta el 17% de las pacientes con cáncer de mama posmenopáusicas recién diagnosticadas tienen un pólipo endometrial benigno antes de iniciar la terapia. Las pacientes con patología uterina previa al tratamiento tienen una tasa significativamente más alta de lesiones endometriales atípicas durante la terapia con tamoxifeno (11,7% versus 0,7% persona-año). Es de destacar que los pólipos endometriales no se consideran un precursor del CE o de la hiperplasia endometrial atípica. Se recomienda por tanto el cribado previo al tratamiento, su implementación requiere la coordinación entre los médicos oncológicos y ginecológicos.

Antes y después del inicio del tamoxifeno, deben realizarse exámenes ginecológicos de rutina, así como la evaluación de cualquier sangrado uterino anormal nuevo o recurrente. Se debe advertir a las pacientes que deben consultar al médico ante cualquier sangrado vaginal anormal.

8. Hallazgos incidentales en la ecografía pélvica

La patología uterina se puede observar de manera incidental en las imágenes pélvicas que se realizan para una indicación diferente al sangrado uterino anormal. La evaluación de un hallazgo de endometrio engrosado en una paciente posmenopáusica asintomática es controvertida.

Un hallazgo incidental de un pólipo endometrial debe tratarse de la misma manera que en una paciente sintomática.

El tamoxifeno puede dar como resultado una apariencia ecográfica inusual del endometrio en pacientes posmenopáusicas. Esto se puede informar como engrosamiento del endometrio o cambios quísticos en el endometrio o el miometrio. Originalmente, se postuló que la apariencia ecográfica asociada con el tamoxifeno eran cambios microquísticos que representaban atrofia quística glandular en la base del endometrio, el miometrio proximal o incluso dentro de los pólipos. La evaluación adicional de estos cambios con la sonohisterografía con infusión de solución salina a menudo revela que están asociados con el endometrio atrófico que cubre áreas microquísticas. Estos cambios hacen

que sea prácticamente imposible medir el grosor del endometrio sin sonohisterografía. La presencia de estos hallazgos por sí solos, sin sangrado vaginal, no requiere una evaluación endometrial adicional.


9. Prevención del cáncer de endometrio

La mayoría de los casos de cáncer de endometrio no se pueden prevenir, pero reduciendo los factores de riesgo e introduciendo factores protectores en el estilo de vida siempre que sea posible, puede reducir el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Se debe informar a todas las mujeres sobre los riesgos y los síntomas del cáncer de endometrio y se recomienda encarecidamente que realicen actividad física regular y adopten una actitud activa sobre su estilo de vida que puede ayudar a alcanzar y mantener un peso saludable, así como reducir el riesgo de otros factores de riesgo para cáncer de endometrio, como hipertensión arterial y diabetes.

10. Recomendaciones


- Se debe informar a las mujeres que toman tamoxifeno sobre los riesgos de proliferación endometrial, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio y sarcoma uterino. Se les debe recomendar que informen con prontitud cualquier síntoma vaginal anormal, incluyendo secreción sanguinolenta, manchado o leucorrea.
- Cualquier sangrado anormal o síntomas ginecológicos como dolor pélvico, dificultad en la micción, deben evaluarse a fondo.
- Las mujeres posmenopáusicas que toman tamoxifeno deben ser monitorizadas de cerca para detectar síntomas de hiperplasia de endometrio o cáncer.
- Las mujeres premenopáusicas tratadas con tamoxifeno no tienen un aumento conocido del riesgo de cáncer de útero y como tales no requieren control adicional más allá del rutinario a nivel ginecológico.
- No se recomienda el cribado de rutina para cáncer de endometrio en mujeres asintomáticas usuarias de tamoxifeno.
- Mujeres sin cáncer de mama que están siendo tratadas con tamoxifeno como tratamiento quimiopreventivo deben ser monitorizadas de cerca para valorar el desarrollo de hiperplasia o cáncer de endometrio.

- A menos que se haya identificado que el paciente está en alto riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, la vigilancia endometrial no ha demostrado ser eficaz para aumentar la detección precoz del cáncer de endometrio en mujeres que usan tamoxifeno. Tal vigilancia puede conducir a más procedimientos diagnósticos invasivos y costosos y, por lo tanto, no se recomienda.
- La evidencia emergente sugiere la presencia de grupos de alto riesgo y bajo riesgo para el desarrollo de hiperplasias atípicas en mujeres posmenopáusicas a tratamiento con tamoxifeno, basada en la presencia o ausencia de patología endometrial antes del tratamiento. Por lo tanto, puede haber un papel para la detección previa al tratamiento de mujeres posmenopáusicas con ecografía transvaginal y sonohisterografía cuando sea necesario, o histeroscopia, antes de iniciar la terapia con tamoxifeno.
- Si se desarrolla hiperplasia endometrial atípica, se recomienda un tratamiento ginecológico adecuado y se debe reevaluar el uso de tamoxifeno. Si se recomienda continuar la terapia con tamoxifeno y los riesgos son aceptados por la paciente, la histerectomía debe considerarse. El tamoxifeno puede reiniciarse después de la histerectomía por CE en consulta con el oncólogo médico responsable.
- Realizar ecografía transvaginal al inicio del tratamiento con tamoxifeno para descartar patología previa. Si la mujer está asintomática no es necesario realizar controles de estudio endometrial.
- Los pólipos endometriales son el tipo más común de patología endometrial asociada con el uso de tamoxifeno; se desarrollan en > 11% de las pacientes posmenopáusicas que reciben tamoxifeno \geq 4 años. Para las pacientes que toman tamoxifeno, se recomienda que los pólipos endometriales se extirpen.
- Dados los riesgos poco claros de recurrencia del cáncer de mama en el contexto de la exposición a levonorgestrel (LNG) a largo plazo, el uso del DIU de LNG para la profilaxis de pólipos e hiperplasia en pacientes que reciben Tamoxifeno para la terapia adyuvante del cáncer de mama no se recomienda.

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>		<p>Protocolo de Seguimiento Ginecológico para los Pacientes que reciben Tratamiento con Tamoxifeno.</p>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>
Ed: 01	Fecha: marzo de 2022	PT-O6.3-GIN-01	Página 1 de 13

A continuación, se describe el **PROTOCOLO** de actuación establecido en nuestro hospital (Hospital Universitario Central de Asturias 2021):

- **Realizar control ginecológico previo al inicio de tratamiento con Tamoxifeno que incluye:**
 - *Historia clínica (valorar presencia de sangrados previos y factores de riesgo de CE).*
 - *Valoración del estado menopáusico: Si hay dudas sobre el estado menopáusico se solicitará un perfil hormonal.*
 - *Exploración ginecológica.*
 - *Valorar citología siguiendo el protocolo para cribado de la población general.*
 - *Ecografía transvaginal: Serviría para clasificar sólo a las pacientes posmenopáusicas según el resultado del estudio ecográfico en:*
 - **ALTO RIESGO:** *Patología endometrial precisaría confirmación histológica o histeroscópica.*
 - **BAJO RIESGO:** *Ecografía normal.*
- **Controles posteriores:**
 - **Premenopáusicas:** **NO** precisan controles adicionales si son asintomáticas. Cribado de cáncer de cérvix similar a la población general. Si se produce sangrado uterino anormal acudir a consulta y realizar estudio histológico endometrial/ histeroscopia.
 - **Posmenopáusicas:**
 - **Bajo riesgo** (sin patología endometrial previa y asintomáticas): Realizar revisiones ginecológicas habituales. No precisan controles de estudio endometrial adicionales. En el caso de presentar sangrado acudir a consulta para realizar estudio histológico endometrial.
 - **Alto riesgo (patología endometrial previa):** Controles anuales. Realizar anamnesis, ecografía TV y valorar necesidad de HSC. Si se sospecha patología endometrial: realizar estudio histológico. Estas pacientes ante cualquier sangrado realizar histeroscopia.
 - Mujeres sin cáncer de mama que están con tamoxifeno como *tratamiento quimiopreventivo* deben ser monitorizadas de cerca para valorar el desarrollo de hiperplasia o cáncer de endometrio tras 2 ó 3 años del inicio del tratamiento. Solicitar consulta de Ginecología y ecografía TV tras 2 años de inicio del tratamiento.

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>		<p>Protocolo de Seguimiento Ginecológico para los Pacientes que reciben Tratamiento con Tamoxifeno.</p>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>
Ed: 01	Fecha: marzo de 2022	PT-O6.3-GIN-01	Página 1 de 13

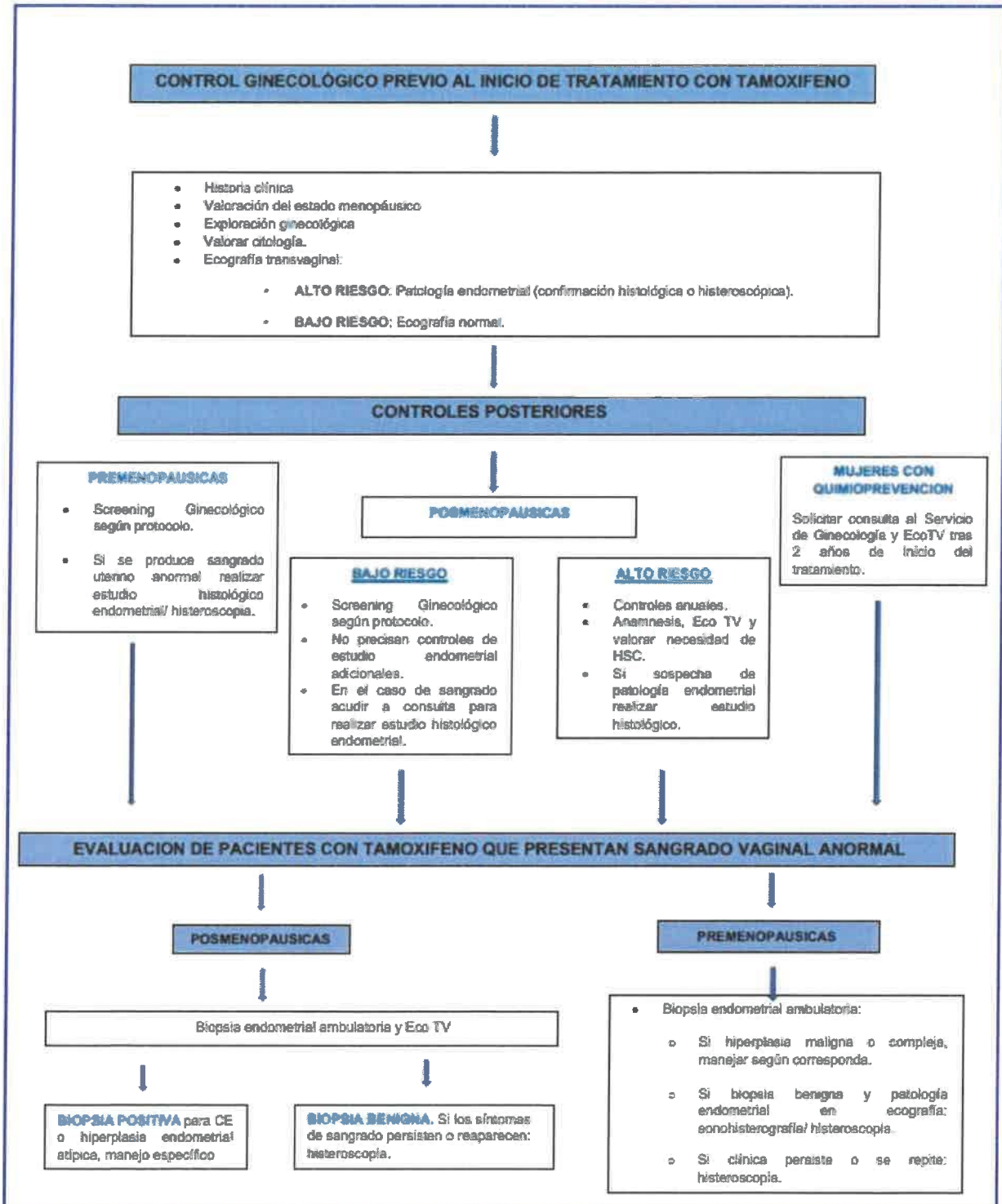
▪ **Evaluación de pacientes con Tamoxifeno que presentan sangrado vaginal anormal:**

1. Posmenopáusicas:

- En general, se recomienda realizar tanto biopsia endometrial ambulatoria como ecografía TV. Sin embargo, en pacientes posmenopáusicas sin otros factores de riesgo de CE y sin sangrado persistente, el manejo es conservador si el grosor endometrial ecográfico es ≤ 4 mm y no se puede realizar una biopsia endometrial (p. Ej., estenosis cervical). En pacientes posmenopáusicas con otros factores de riesgo de CE o hemorragia persistente, se justifica el muestreo endometrial incluso si hay un grosor endometrial ≤ 4 mm en la ecografía TV.
- Si la biopsia es positiva para CE o hiperplasia endometrial atípica, se realizará el manejo según corresponda.
- Si la biopsia es benigna:
 - Para pacientes con un grosor endometrial ≤ 4 mm en TVUS, manejo conservador.
 - Para pacientes con un grosor endometrial > 4 mm: precisa estudios adicionales (Histerosonografía/ HSC) que solicitará el Servicio de Ginecología.
- Si los síntomas de sangrado persisten o reaparecen, evaluar con histeroscopia.

2. Premenopáusicas

- Pacientes en tratamiento con Tamoxifeno con sangrado menstrual abundante, sangrado intermenstrual o menstruaciones irregulares frecuentes:
 - Realizar una biopsia endometrial ambulatoria. Si el resultado de la biopsia endometrial es una hiperplasia maligna o compleja, manejar según corresponda. Si la biopsia es benigna y hay patología endometrial en la ecografía, se puede utilizar una sonohisterografía con infusión de solución salina o una histeroscopia.
 - Si la clínica persiste o se repite, realizar histeroscopia.



11. Bibliografía

- Wolfman W, Leyland N, Heywood M, Singh SS, Rittenberg DA, Soucy R, Allaire C, Awadalla A, Best C, Dunn S, Leroux N, Potestio F, Senikas V, Wallace S, Menzies R; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Oct;32(10):990-9.
- Machado F, Rodríguez JR, León JP, Rodríguez JR, Parrilla JJ, Abad L. Tamoxifen and endometrial cancer. Is screening necessary? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(3):257-65.
- Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Apr 6;86(7):527-37.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Sep 16;90(18):1371-88.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Nov 16;97(22):1652-62.
- Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I, Narod SA. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2012 Jun;38(4):318-28. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.06.009. Epub 2011 Jul 19.
- Markovitch O, Tepper R, Fishman A, Aviram R, Cohen I. Long-term follow-up of postmenopausal breast cancer patients following discontinuation of tamoxifen therapy. *Maturitas.* 2008 Apr 20;59(4):387-93. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.04.001. Epub 2008 May 19.
- Berlière M, Charles A, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol.* 1998 Jan;91(1):40-4.
- Romero SA, Young K, Hickey M, Su HJ. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 21;12(12):CD007245.